

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dinetrel 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde gelatinkapsel inneholder 100 mg amantadinhydroklorid tilsvarende 80,6 mg amantadin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde gelatinkapsel inneholder 45 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Brunrød, størrelse 3 (ca. 15,8 mm lang og 5,85 mm i diameter), hard gelatinkapsel påtrykt AM100 i hvitt på bunn og topp.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Parkinsons sykdom

Innledningsvis 100 mg daglig den første uken, som økes til 100 mg to ganger daglig. Dosen kan titreres mot tegn og symptomer. Doser over 200 mg daglig kan gi noe mer lindring, men kan også være forbundet med økt toksisitet. En dose på 400 mg/døgn bør ikke overskrides. Dosen bør økes gradvis, med minst 1 ukes mellomrom. Siden pasienter over 65 år ofte har lavere nyreclearance og følgelig høyere plasmakonsentrasjon, skal laveste effektive dose brukes.

Amantadin virker innen få dager, men kan miste effekten etter noen måneders kontinuerlig behandling. Effekten kan forlenges ved seponering i tre til fire uker, som synes å gjenopprette aktivitet. I denne perioden skal annen samtidig parkinsonbehandling fortsettes, eller behandling med lavdose L-dopa innledes ved behov.

Seponering av amantadin skal være gradvis, f.eks. halvering av dosen hver uke. Brå seponering kan forverre parkinsonisme, uavhengig av pasientens respons på behandlingen (se pkt. 4.4). Kombinert behandling: behandling med ethvert antiparkinsonmiddel som allerede er i bruk skal fortsettes under innledende amantadinbehandling. Det kan da være mulig å redusere det andre legemidlet gradvis. Ved økte bivirkninger bør doseringen reduseres raskere. Hos pasienter som får store doser av antikolinergika eller L-dopa, bør den innledende fasen av amantadinbehandlingen forlenges til 15 dager.

Spesielle populasjoner

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør amantadindosen reduseres. Dette kan oppnås ved å enten redusere total døgndose eller ved å øke doseringsintervallet basert på kreatininclearance. For eksempel:

Kreatininclearance ml/minutt	Dose
< 15	Amantadin kontraindisert
15 - 35	100 mg hver 2. til 3. dag
> 35	100 mg hver dag

Anbefalingen ovenfor er kun veiledende, og leger skal fortsette å overvåke pasientene for tegn på uønskede effekter.

Administrasjonsmåte

Svelg kapslene hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Individer utsatt for kramper
- Anamnese med ulcussykdom
- Alvorlig nyresykdom
- Graviditet

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Amantadin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med forvirrings- eller hallusinasjonstilstander eller underliggende psykiatriske lidelser, hos pasienter med lever- eller nyresykdom og hos de som har eller har hatt kardiovaskulære sykdommer. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av amantadin sammen med andre legemidler som påvirker sentralnervesystemet (se pkt. 4.5).

Seponering av amantadin

Brå seponering av amantadin kan forverre parkinsonisme eller gi symptomer tilsvarende malignt nevroleptikasyndrom (MNS), samt kognitive manifestasjoner (f.eks. katatoni, forvirring, desorientering, forverring av mental status, delirium). Amantadin skal ikke seponeres brått hos pasienter som samtidig behandles med nevroleptika. Det har vært isolerte rapporter om oppstått eller forverret malignt nevroleptikasyndrom eller nevroleptikainduert katatoni etter seponering av amantadin hos pasienter som tar nevroleptika. Et tilsvarende syndrom er også rapportert i sjeldne tilfeller etter seponering av amantadin og andre antiparkinsonmidler hos pasienter som ikke tok psykoaktive legemidler samtidig.

Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsatferd er rapportert under behandling med amantadin. Pasienter bør overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsatferd, og behandling igangsettes etter behov. Pasienter (og omsorgspersoner for pasienter) bør rådes til å oppsøke lege dersom det oppstår tegn på selvmordstanker eller selvmordsatferd.

Da enkelte har forsøkt å begå selvmord med amantadin, skal minste mengde forenlig med god pasientbehandling forskrives.

Perifert ødem

Perifert ødem (antas å skyldes en endring i respons i perifere kar) kan oppstå hos enkelte pasienter ved kronisk behandling (vanligvis ikke før etter fire uker) med amantadin. Dette skal tas hensyn til hos pasienter med stuvningssvikt.

Antikolinerge effekter

Amantadin har antikolinerge effekter, og skal ikke gis til pasienter med ubehandlet vinkelblokkglaukom.

Hvis tåkesyn eller andre synsforstyrrelser oppstår, skal en øyelege kontaktes for å utelukke korneaødem. Ved diagnostisering av korneaødem skal behandling med amantadin seponeres.

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter skal overvåkes regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner skal gjøres oppmerksomme på at atferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser, inkludert spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, overdreven shopping, overspising og tvangsmessig spising, kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler med dopaminerge effekter, inkludert amantadin. Dosereduksjon eller gradvis seponering bør overveies hvis slike symptomer oppstår.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forsiktighetsregler

Samtidig bruk av amantadin og antikolinergika eller levodopa kan øke forvirring, hallusinasjoner, mareritt, gastrointestinale forstyrrelser eller andre atropinliknende bivirkninger (se pkt. 4.9). Psykotiske reaksjoner har blitt observert hos pasienter som får amantadin og levodopa.

I isolerte tilfeller er forverring av psykotiske symptomer rapportert hos pasienter som får amantadin og nevroleptika samtidig.

Samtidig bruk av amantadin og legemidler eller substanser (f.eks. alkohol) som påvirker sentralnervesystemet (CNS) kan gi additiv CNS-toksisitet. Samtidig inntak av alkohol kan forverre tegn og symptomer på akutt forgiftning med amantadin. Tett observasjon anbefales (se pkt. 4.9).

Det har vært isolerte rapporter om en mistenkt interaksjon mellom amantadin og kombinasjonsdiuretika (hydroklortiazid + kaliumsparende diuretika). Én eller begge komponenter reduserer clearance av amantadin, noe som gir høyere plasmakonsentrasjon og toksiske effekter (forvirring, hallusinasjoner, ataksi, myokloni).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amantadinrelaterte komplikasjoner under graviditet er rapportert. Amantadin er kontraindisert under graviditet og hos kvinner som forsøker å bli gravide.

Amming

Amantadin går over i morsmelk. Uønskede effekter er rapportert hos spedbarn som ammes. Mødre som ammer bør ikke ta amantadin.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av amantadin på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter skal advares om mulig risiko ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de får bivirkninger som svimmelhet eller tåkesyn.

4.8 Bivirkninger

Amantadins bivirkninger er ofte lette og forbigående, oppstår vanligvis innen 2 til 4 dager etter behandling og forsvinner 24 til 48 timer etter seponering. En direkte sammenheng mellom dose og forekomst av bivirkninger er ikke påvist, men det synes å være en tendens mot hyppigere bivirkninger (spesielt CNS-relaterte) ved økende doser.

Bivirkningstabell

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, reversibel leverenzymøkning
Psikiatriske lidelser	Vanlige	Angst, oppstemthet, hallusinasjoner, depresjon, insomni, forvirring og mareritt ² , nervøsitet
	Sjeldne	Desorientering og psykose
	Ikke kjent	Impulskontrollforstyrrelser ¹ , delirium, hypomanisk tilstand og mani ³
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Ørhet, hodepine, letargi, ataksi, uklar tale, tap av konsentrasjon
	Sjeldne	Tremor, dyskinesi, kramper, malignt nevroleptika-liknende syndrom
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn
	Sjeldne	Kornealesjoner, f.eks. subepitelial punktopasitet, som kan være forbundet med overflatisk punktkeratitt, korneaepitelødem og markert redusert synsskarphet
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Ankelødem, livedo reticularis ⁴
	Vanlige	Palpasjoner, ortostatisk hypotensjon
	Svært sjeldne	Hjerteinsuffisiens/hjertesvikt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Munntørrhet, anoreksi, kvalme, oppkast, forstoppelse
	Sjeldne	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Diaforese
	Sjeldne	Eksantem
	Svært sjeldne	Fotosensibilisering
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Urinretensjon, urininkontinens

¹Spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, overdreven shopping, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler med dopaminerge effekter, inkludert amantadin (se pkt. 4.4).

²Mer vanlig når amantadin gis samtidig med antikolinergika eller hvis pasienten har en underliggende psykiatrisk lidelse.

³Rapportert, men forekomst kan ikke anslås basert på litteratur.

⁴Vanligvis etter svært høye doser eller bruk over mange måneder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med amantadin kan gi fatalt utfall.

Tegn og symptomer: Nevromuskulære forstyrrelser og symptomer på akutt psykose er fremtredende. Sentralnervesystemet: Hyperrefleksi, motorisk rastløshet, kramper, ekstrapyramidale tegn, torsjonsspasmer, dystonisk kroppstilling, utvidede pupiller, dysfagi, forvirring, desorientering, delirium, synshallusinasjoner, myokloni. Respirasjonssystemet: Hyperventilering, lungeødem, respirasjonsbesvær, inkludert akutt respirasjonssviktsyndrom. Kardiovaskulære system: Hjertestans og plutselig hjertedød er rapportert. Sinustakykardi, arytm, hypertensjon. Gastrointestinale system: Kvalme, oppkast, munntørrehet. Nyrefunksjon: Urinretensjon, nyredysfunksjon, inkludert økt BUN og redusert kreatininclearance.

Overdosering etter kombinasjonsbehandling: Effektene av antikolinergika økes av amantadin. Akutte psykotiske reaksjoner (som kan være identiske som ved atropinforgiftning) kan oppstå etter bruk av store doser av antikolinergika. Hvis alkohol eller sentralstimulerende midler er inntatt samtidig, kan tegn og symptomer på akutt forgiftning med amantadin forverres og/eller endres.

Behandling: Det er intet spesifikt antidot. Induksjon av oppkast og/eller ventrikkelaspirasjon (og skylling hvis pasienten er ved bevissthet), medisinsk kull eller osmotisk virkende laksantia kan brukes hvis det anses egnet. Siden amantadin utskilles hovedsakelig uendret i urin, er opprettholdelse av nyrefunksjon og rikelig diurese (forsert diurese ved behov) effektivt for å fjerne det fra blodbanen. Surgjøring av urinen øker utskillelsen. Hemodialyse fjerner ikke signifikante mengder av amantadin.

Blodtrykk, puls, EKG, respirasjon og kroppstemperatur skal overvåkes, og behandling mot mulig hypotensjon og hjertearytm skal gis ved behov. Kramper og sterk motorisk rastløshet: Gi antikonvulsiva, som diazepam i.v., paraldehyd i.m. eller rektalt eller fenobarbital i.m. Akutte psykotiske symptomer, delirium, dystonisk kroppstilling, myoklonimanifestasjoner: Bruk av fysostigmin som langsom i.v. infusjon (1 mg dose hos voksne, 0,5 mg hos barn) med gjentatt administrasjon basert på innledende respons og påfølgende behov, er rapportert. Urinretensjon: Blæren bør kateteriseres, eller et inneliggende kateter kan bli liggende så lenge det er nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, ATC-kode: N04B B01

Virkningsmekanisme

Parkinsons sykdom: Amantadin er vist å være en antagonist med lav affinitet til N-metyl-D-aspartat (NMDA)-subtypen av glutamatreseptorer. Overaktivitet av glutamatrelatert nevrotransmisjon har vært involvert ved dannelselse av parkinsonsymptomer. Klinisk effekt av amantadin antas å være mediert av antagonisme ved NMDA-subtypen av glutamatreseptorer. I tillegg kan amantadin ha en viss antikolinerg aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Amantadin absorberes langsomt, men nesten fullstendig. Maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 250 ng/ml og 500 ng/ml oppnås innen 3 til 4 timer etter orale enkeltdoser på henholdsvis 100 mg og 200 mg amantadin. Etter gjentatt dosering med 200 mg daglig stabiliseres steady-state plasmakonsentrasjon på 300 ng/ml innen 3 dager.

Distribusjon

Amantadin akkumuleres etter flere timer i neseseeret og passerer blod-hjernebarrieren (dette er ikke kvantifisert). *In vitro* er 67 % bundet til plasmaproteiner, med en betydelig mengde bundet til røde blodceller. Konsentrasjonen i erythrocytter hos friske forsøkspersoner er 2,66 ganger plasmakonsentrasjonen. Tilsynelatende distribusjonsvolum er 5 til 10 l/kg, som indikerer omfattende vevsbinding. Dette faller med økende doser. Konsentrasjonen i lunger, hjerte, nyrer, lever og milt er høyere enn i blod.

Biotransformasjon

Amantadin metaboliseres i liten grad, hovedsakelig ved N-acetylering.

Eliminasjon

Legemidlet elimineres hos friske, unge voksne med en gjennomsnittlig plasmaeliminasjonshalveringstid på 15 timer (10 til 31 timer). Total plasma clearance er omtrent det samme som nyreclearance (250 ml/minutt). Nyreclearance av amantadin er mye høyere enn kreatininclearance, noe som indikerer nyretubulisekresjon. Etter 4 til 5 dager gjenfinnes 90 % av dosen uendret i urin. Hastigheten påvirkes betydelig av pH i urin: en økning i pH gir et fall i utskillelse.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre: Sammenlignet med friske, unge voksne kan halveringstiden være doblet og nyreclearance redusert. Tubulær sekresjon reduseres mer enn glomerulær filtrasjon hos eldre. Hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon økte gjentatt dosering med 100 mg daglig i 14 dager plasmakonsentrasjonen til toksisk område.

Nedsatt nyrefunksjon: Amantadin kan akkumuleres ved nyresvikt og medføre alvorlige bivirkninger. Eliminasjonshastigheten fra plasma korrelerer med kreatininclearance dividert med kroppsoverflate, men total renal eliminering er større enn denne verdien (muligens på grunn av tubulær sekresjon). Effekten av redusert nyrefunksjon er dramatisk: en reduksjon i kreatininclearance til 40 ml/minutt kan gi fem ganger økt elimineringshalveringstid. Utskillelse skjer nesten utelukkende i urin, selv ved nyresvikt, og amantadin kan forbli i plasma i flere dager. Hemodialyse fjerner ikke signifikante mengder av amantadin, muligens på grunn av omfattende vevsbinding.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av reproduksjonstoksisitet ble utført hos rotter og kanin. Hos rotter var orale doser på 50 og 100 mg/kg teratogene. Maksimal anbefalt dose på 400 mg er mindre enn 6 mg/kg.

Det foreligger ingen andre prekliniske data av relevans for forskrivere, som ikke allerede er beskrevet i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselfyll:

Laktosemonohydrat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall:

Gelatin

Titandioksid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Jernoksid, rødt (E172)

Trykkfarge - hvit

Skjellakk (E904)

Titandioksid (E171)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC-Alu blisterpakninger med 5, 7, 10, 14, 28, 30 og 56 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspire Pharma (Malta) Limited

Trident Park, Notabile Gardens

No. 2, Level 3, Mdina Road

Central Business District

Birkirkara CBD2010

Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12912

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

07.03.2025